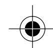
# Глава 8

# К экстраполяции через изоморфизм и биомасштабирование

На этапе планирования экспериментов на животных следует со всей отчетливостью представлять себе, в каком виде и с какой степенью достоверности будут получены результаты, пригодные для экстраполяции и *биомасштабирования* в отношении человека. Видовые различия могут быть настолько значимыми, что не только исказят искомые выводы, но и извратят их до степени, неприемлемой для построения адекватной модели [2, 3, 6, 8, 35].




Тема межвидовых вариаций в физиологии, фармакологии, токсикологии, и в частности в фармакокинетике и токсикокинетике, до последнего времени являлась эмпирической и описательной, за исключением нескольких работ [9, 13, 18, 29]. Типичным является пример, когда препарат вводится двум или более видам млекопитающих, затем измеряются его уровни в крови и моче, вычисляются параметры, ищутся корреляции и результаты представляются в табличной или графической форме. Этот подход привел к заключению, что, в общем, *другие виды млекопитающих элиминируют* большинство препаратов более быстро, чем человек [3, 4, 13, 28]. Вывод понятен, но куда он ведет?

## Интенсивности метаболизма и энергопревращения

Естественное заблуждение многих исследователей заключается в том, что попытки получения ими межвидовых различий в значительной степени строятся в лучшем случае на зависимостях между массой тела и органов животных, интенсивностью обменных процессов и продолжительностью жизни (табл. 8.1) [2, 5, 7, 24, 29, 35].

Зачастую этим и ограничиваются при трактовках различных вариантов экстраполяции. Но уже на этапе планирования экспериментов необходимо учитывать особенности оптимального регулирования тер-

мохимических параметров каждого из видов животных. При этом следует помнить, что *принципы термодинамики* нельзя игнорировать при построении даже самой упрощенной модели. При установлении зави-

Таблица 8.1

**Межвидовые различия морфофизиологических параметров человека и животных**




| Параметр и его размерность | Человек | Собака | Крыса | Мышь |
|---|---|---|---|---|
| Продолжительность жизни, лет | 63,4 (1,0) | 15,8 (0,25) | 3,7 (0,06) | 2,3 (0,04) |
| Масса скелета, г | 10100 (1,0) | 4000 (0,40) | 12 (0,012) | 1,1 (0,0001) |
| Масса тела, г | 70000 (1,0) | 7000 (0,10) | 200 (0,0029) | 20 (0,0003) |
| Объем крови, мл | 3500 (1,0) | 350 (0,10) | 10 (0,0029) | 1 (0,0003) |
| Индекс цефализации | 19,3 (1,0) | 9,0 (0,47) | 2,7 (0,14) | 2,7 (0,14) |
| Поверхность тела, см$^2$ | 18110 (1,0) | 4890 (0,27) | 291 (0,016) | 73,3 (0,004) |
| Интенсивность метаболизма, кал/г·ч | 0,25 (1,0) | 0,3 (1,20) | 0,75 (3,00) | 0,75 (30,0) |
| Основной обмен, ккал·кг/сут. | 25 (1,0) | 36 (1,40) | 100 (4,00) | 160 (6,40) |
| Водный обмен | 10,0 (1,0) | 5,0 (0,50) | 2,5 (0,30) | 1,6 (0,20) |
| Скорость потребления кислорода, мл/мин | 234,4 (1,0) | 158,5 (0,68) | 20,0 (0,085) | 1,0 (0,004) |
| Объем легких, мл | 6300 (1,0) | 1780 (0,28) | 12,0 (0,0019) | 1,2 (0,0002) |
| Площадь альвеол, см$^2$ | $0{,}62 \cdot 10^6$ (1,0) | $0{,}5 \cdot 10^6$ (0,81) | 5600 (0,009) | 630 (0.0010) |
| Эффект Бора | 0,59 (1,0) | 0,69 (1,20) | 0,86 (1,50) | 0,95 (1,60) |
| Период кровотока, с | 23 (1,0) | 17 (0,70) | 8 (0,30) | 6 (0,30) |
| Частота дыхания в минуту | 18 (1,0) | 20 (1,10) | 80 (0,40) | 210 (11,07) |
| Число капилляров в бедренной мышце на 1 см$^2$ | 290 (1,0) | 360 (1,20) | 520 (1,80) | 1000 (3,40) |
| Легочная вентиляция, см$^3$/мин | 8732 (1,0) | 2500 (0,29) | 73 (0,008) | 25 (0,003) |

симостей физиологических или биохимических параметров от какого-либо фактора воздействия, помимо учета уровня основного обмена, следует учитывать изменения в динамических системах (табл. 8.2) животных [7].

Таблица 8.2

**Аллометрические параметры некоторых процессов основного обмена**

| Показатель | Мышь | Крыса | Кролик | Собака | Мини-свинья | Овца | Человек |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Потребление $O_2$, см$^3$/г массы тела/ч | 1,70 (8,1) | 0,88 (4,2) | 0,55 (2,6) | 0,36 (1,7) | 0,35 (1,67) | 0,25 (1,19) | 0,21 (1,0) |
| Ректальная температура, °C | 38,0 (1,01) | 38,1 (1,02) | 39,2-39,6 (1,05) | 38,3-39,0 (1,03) | 39,0 (1,04) | 39,5 (1,05) | 37,2-37,8 (1,0) |
| Суммарный объем митохондрий в клетке печени, % от V клетки | 16,93 (1,28) | 18,38 (1,39) | 11,46 (0,87) | 10,7 (0,81) | 12,8 (0,97) | 11,6 (0,88) | 13,22 (1,0) |
| Число мальпигиевых телец в почках на 1 г массы тела | 670 (24,8) | 123 (4,6) | 188 (7,0) | 50 (1,9) | 29 (1,07) | 21 (0,78) | 27 (1,0) |
| Количество мочи на 1 кг массы тела, см$^3$/сут. | – | – | 16-18 (0,8) | 40 (2,2) | 40 (2,2) | 10-15 (0,7) | 14-23 (1,0) |




**NB!** Учет этих параметров исключительно важен в токсикофармакокинетике. Благодаря именно фармакокинетике, возникли и развились совершенно фантастические противоречия между эффективностью энергопревращений у разных видов животных и различиями скоростей метаболизма у них.

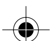
Было установлено, что элиминирующая эффективность организма или общий клиренс организма, когда они выражаются отношением объема ко времени на единицу веса тела, обычно выше у животных, чем у человека. Поэтому исследователи традиционно полагали, что два вида с различными величинами клиренсов, выраженных таким способом, имеют различные величины фармакокинетических параметров. Но так ли это на самом деле?

Возьмем, например, данные для мыши и коровы, приведенные в табл. 8.3. Мышь (0,03 кг) имеет печеночный клиренс препарата 52,3 мл/мин/кг веса тела, а корова (760 кг) имеет печеночный клиренс 14,1 мл/мин/кг веса тела. Вследствие того, что вес печени мыши со-


Таблица 8.3

**Теоретические данные для печеночного метаболизма гипотетического препарата у мыши и коровы**

| | Мышь | Корова |
|---|---|---|
| Вес тела, кг | 0,030 | 760 |
| Объём крови, л | 0,0021 | 53,2 |
| Вес печени, кг | 0,00175 | 11,9 |
| Печеночный кровоток, л/мин | 0,00262 | 17,8 |
| Печеночный клиренс, мл/мин/кг веса печени | 898 | 898 |
| Печеночный кровоток, мл/мин/кг веса тела | 87,3 | 23,4 |
| Печеночный клиренс, л/мин | 0,00157 | 10,7 |
| Среднее печеночное экстракционное отношение | 0,60 | 0,60 |
| Печеночный клиренс, мл/мин/кг веса тела | 52,3 | 14,1 |
| Время полного обращения печеночного кровотока, мин | 0,802 | 2,99 |
| Доля объема крови для очищения препарата на время обращения | 0,60 | 0,60 |

ставляет 5,83% от веса тела, а у коровы 1,57%, соответствующие величины клиренса становятся идентичными, когда вес тела заменяется на вес печени. А поскольку скорость перфузии печени у обоих видов является примерно одинаковой на каждый кг веса печени [11], то среднее печеночное экстракционное отношение у обоих видов является приблизительно одинаковым (около 0,60). В этом ключе наиболее важным для нас, однако, является *повышение* интенсивности метаболизма с *уменьшением* размеров тела. Как видно из рис.8.1, скорость метаболизма изменяется пропорционально массе тела в степени $^3/_4$. Не существует никаких объяснений этой поистине замечательной закономерности, справедливой даже для очень малых организмов, но наличие

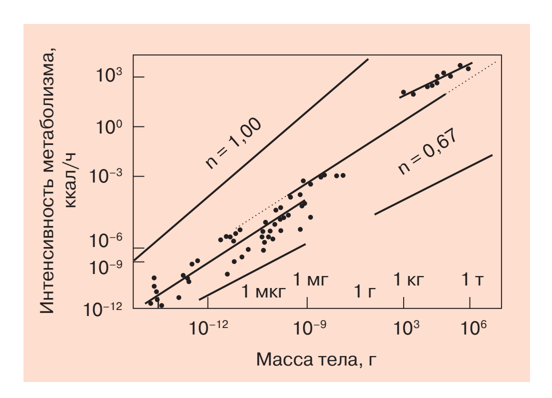



Рис. 8.1. Связь между интенсивностью метаболизма и массой тела у различных организмов: I – гомойтермные (39° С), II – пойкилотермные (20° С), III – одноклеточные организмы

такой закономерности имеет важные последствия для анатомического строения и химии крови.

**NB!** Доказано, что эффективность энергетических превращений у млекопитающих не зависит от размеров тела, а значит, принципы термодинамики соблюдены. Хотя каждый из показателей верен, противоречия между весом тела и интенсивностью метаболтзма сами по себе не устраняются, а значит, любая экстраполяционная модель будет нести в себе изначальную грубую ошибку.

С помощью согласования параметров интенсивности метаболизма и величин клиренса с индивидуальной анатомией и физиологией организма можно устранить кажущиеся различия. Однако существует и другой способ оценки этих данных, а именно опираясь на концепцию «физиологического времени» [6, 14, 18, 19].

## Об отношениях времен




Boxenbaum вводит понятие *физиологического времени* [12, 13], определяя его как единицу измерения хронологического времени, зависящую от вида и необходимую для завершения некоторого физиологического события, не зависимого от вида. Если говорить более простым языком, то физиологическое время – это хронологическое время, нормированное на вес тела ($B$) в некоторой степени $n$, что и будет показано ниже. Возьмем, например, процесс старения двух видов – собаки (с продолжительностью жизни 14 лет) и человека (с продолжительностью жизни 98 лет и промежуточными этапами в 7 и 14 лет).

Собака старится со скоростью 7,14% ее жизни в год, а человек, со скоростью 7,14% его жизни за 7 лет. Поэтому 1 год для собаки и 7 лет для человека являются эквивалентными *физиологическими временами*, необходимыми, чтобы произошло независимое от вида физиологическое событие, то есть проживание 7,14% от продолжительности жизни.

Применяя это понятие к вышеупомянутому примеру, мы видим, что в среднем каждый микролитр крови у мышей проходит через печень один раз за каждые 0,802 мин. У коровы каждый микролитр крови, в среднем, проходит через печень один раз за каждые 2,99 мин. Мы распознаем эти величины как времена обращения, равные объему крови, деленному на печеночный кровоток. Эти времена, или более правильно *физиологические времена*, также равны количеству хронологического времени, необходимому для того, чтобы полный объем крови, в среднем, прошел через печень один раз. То есть, просто говоря, каждые 0,802 мин у мыши эквивалентны каждым 2,99 мин у коровы (табл. 8.3).

Рассматривая элиминацию препаратов у каждого вида, видим, что 60% (печеночные экстракционное отношение, выраженное в процентах) препарата в крови будет элиминироваться за время одного обращения. С другой точки зрения, отношение времени обращения просто является величиной обратной отношению клиренсов, если последнее выражено как *мл/мин/кг веса тела.*

**NB!** Физиологическое время оценивается с помощью темпа изменений в живых организмах, а хронологическое – при помощи движения стрелок по циферблату, которые в свою очередь синхронизированы с некоторым другим движением, например, вращением Земли вокруг оси.

Хорошие примеры физиологического времени были даны в работах [8, 15, 16, 17, 27]. Как время дыханий, так время и сердечных сокращений значительно различаются среди видов млекопитающих, варьируя как показательная функция от веса тела с показателем равным 0,28.

$$\text{Время дыханий (с)} = 0{,}169 \times B^{0{,}28} \quad (9.1)$$

$$\text{Время сердечных сокращений (с)} = 0{,}0428 \times B^{0{,}28} \quad (9.2)$$

где $B$ – вес тела в граммах.

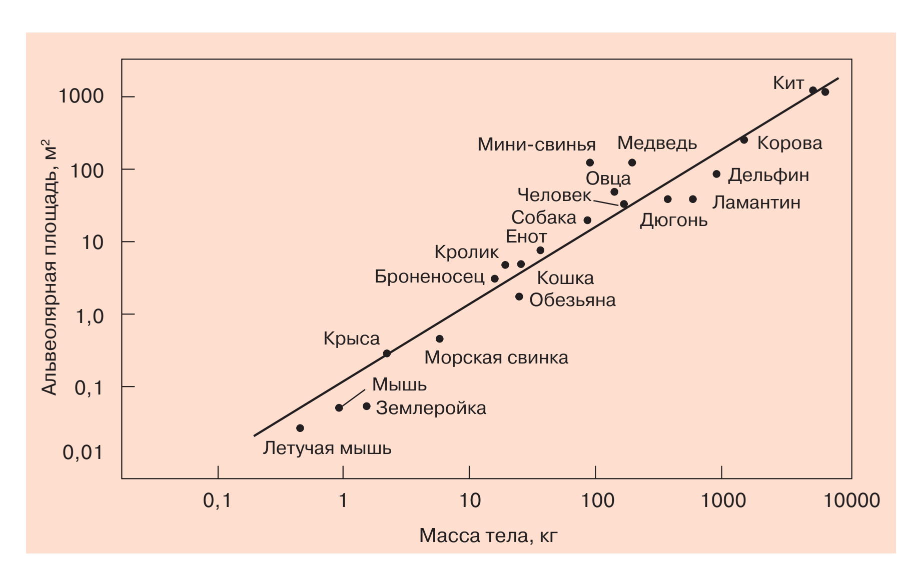
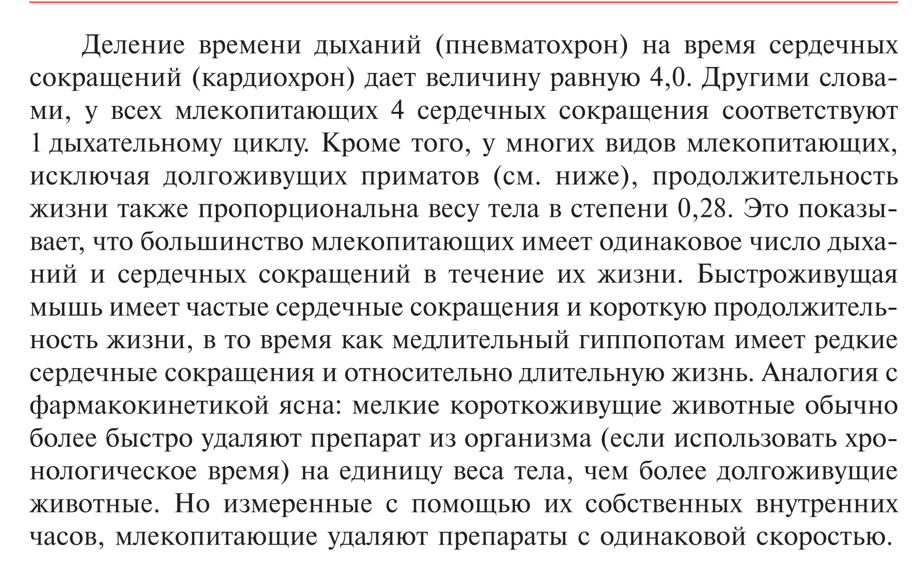


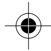

Рис. 8.2. Связь между площадью альвеолярной поверхности и потреблением кислорода у млекопитающих

Площадь альвеолярной или диффузионной зоны легких изменяется пропорционально скорости потребления кислорода, а не площади наружной поверхности тела, что показано на рис. 8.2.



Деление времени дыханий (пневматохрон) на время сердечных сокращений (кардиохрон) дает величину равную 4,0. Другими словами, у всех млекопитающих 4 сердечных сокращения соответствуют 1 дыхательному циклу. Кроме того, у многих видов млекопитающих, исключая долгоживущих приматов (см. ниже), продолжительность жизни также пропорциональна весу тела в степени 0,28. Это показывает, что большинство млекопитающих имеет одинаковое число дыханий и сердечных сокращений в течение их жизни. Быстроживущая мышь имеет частые сердечные сокращения и короткую продолжительность жизни, в то время как медлительный гиппопотам имеет редкие сердечные сокращения и относительно длительную жизнь. Аналогия с фармакокинетикой ясна: мелкие короткоживущие животные обычно более быстро удаляют препарат из организма (если использовать хронологическое время) на единицу веса тела, чем более долгоживущие животные. Но измеренные с помощью их собственных внутренних часов, млекопитающие удаляют препараты с одинаковой скоростью.

**NB!** *Физиологическое время* становится синонимом *фармакокинетического времени*, когда оно применяется в отношении фармакологических событий и кинетики лекарств [3, 29, 36].




Эффективность массопереноса через альвеолярную поверхность не зависит от размеров. У мелких животных плотность капилляров выше, однако, согласно [29], она недостаточна, чтобы удовлетворить запросы повышенного метаболизма. В связи со сказанным *химизм крови* зависит от *размеров организма*.

Периоды полувыведения альбуминов и общих белков, а также белковых фракций и других биохимических показателей крови человека и животных не имеют ярко выраженных различий в том случае, если они представлены в абсолютных показателях. Но их нормирование по показателям, характеризующим усредненные данные здорового человека, позволяет выявить зависимость периодов полувыведения белков, а также альбуминов плазмы крови от размеров животных (табл. 8.4). Можно обнаружить интересные зависимости и по другим биохимическим показателям крови человека и животных, но более интересный экстраполяционно-аллометрический аспект проглядывает при оценке донорно-акцепторных отношений и активных форм кислорода у разных животных.

Влияние размеров млекопитающих на химическое поведение крови выглядит следующим образом (рис. 8.3):

✓ при данном pH гемоглобин мелких животных отдает кислород легче, чем гемоглобин крупных животных;

✓ гемоглобин мелких животных освобождает больше кислорода в ответ на снижение pH или увеличение давления $CO_2$ (эффект Бора).

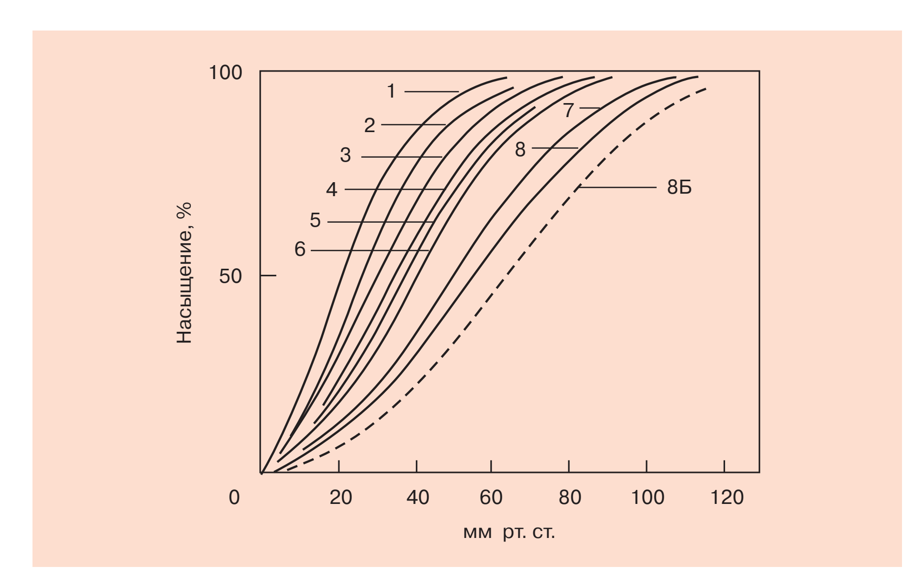



Рис. 8.3. Кривые диссоциации оксигемоглобина различных млекопитающих: 1 – слон, 2 – лошадь, 3 – человек, 4 – овца, 5 – лиса, 6 – кошка, 7 – крыса, 8 – мышь. Видно, что кровь мелких животных отдает кислород при более высоких напряжениях кислорода, что обеспечивает доставку кислорода в количестве, достаточном для поддержания высокого уровня метаболизма у этих животных. Пунктирной кривой показано влияние подкисления (эффект Бора) на кровь мыши (кривые 8 и 8Б)

Отмеченные интересные закономерности могут быть полезны для количественных предсказаний и, кроме того, позволяют понять некоторые аспекты проблем метаболизма. Важной характеристикой физиологического или фармакокинетического времени является то, что оно обычно зависит от возраста. Возьмем, например, наиболее часто цитируемый пример фармакокинетического времени — *диспозиционный период полувыведения* (табл. 8.4). Для многих препаратов этот параметр возрастает вместе с хронологическим возрастом. Понятие о диспозиционном периоде полувыведения можно также использовать для иллюстрации связи физиологического времени с хронологическим временем.

В общем, процессы, определяемые скоростью, в фармакокинетике описываются с помощью хронологического времени, которое является независимой переменной в знаменателе, например, клиренс является объемом в единицу (хронологического) времени. То есть,

физиологическое событие, в этом случае очищение определенного объема крови, происходит как функция времени. Но, в фармакокинетическом времени, например, диспозиционный период полувыведения, 50% уменьшение содержания препарата, становится независимой переменной, а время — зависимой, то есть время становится «процессом» [7, 33, 35].

Таблица 8.4

**Аллометрические соотношения некоторых биохимических показателей крови человека и животных**

| Показатель | Мышь | Крыса | Морская свинка | Кролик | Собака | Мини-свинья | Овца | Человек |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_{50\%}$ белков плазмы крови, сутки* | 0,08 | 0,2 | 0,2 | 0,25 | 0,35 | 0,65 | 0,5 | 1,0 |
| $T_{50\%}$ альбуминов плазмы крови, сутки* | 0,06 | 0,25 | 0,3 | 0,33 | 0,35 | 0,71 | 0,55 | 1,0 |
| Сахар, мг% | 0,82 | 1,41 | 1,48 | 1,18 | 1,18 | 0,75 | 0,67 | 1,0 |
| Холестерин, мг% | 0,77 | 0,33 | 0,29 | 0,47 | 0,89 | 1,72 | 1,21 | 1,0 |
| Общий белок сыворотки, г% | 0,91 | 0,97 | 0,95 | 1,15 | 1,03 | 1,13 | 1,0 | 1,0 |
| Альбумины, % | 0,53 | 0,83 | 0,9 | 0,99 | 0,87 | 0,77 | 0,69 | 1,0 |
| Глобулины, % | 0,45 | 0,7 | 0,9 | 0,3 | 0,3 | 0,5 | 0,5 | 1,0 |
| Сумма $\alpha$, $\beta$, % | 0,51 | 0,82 | 0,42 | 0,47 | 1,04 | 0,85 | 0,43 | 1,0 |
| $\gamma$-глобулин, % | 0,41 | 0,5 | 1,04 | 1,23 | 0,74 | 1,23 | 1,91 | 1,0 |
| Остаточный азот, мг% | 3,07 | 2,27 | 2,67 | 2,47 | 1,73 | 2,13 | 1,87 | 1,0 |

* $T_{50\%}$ – периоды полувыведения




**NB!** Методология подхода ко многим проблемам межвидовых вариаций в фармакокинетике заключается в *нормировании хронологического времени* на приемлемый внутренний барометр или часы. Как будет обсуждаться ниже, один из методических подходов состоит в поиске связи между фармакокинетическими параметрами и весом тела и/или возможной продолжительностью жизни.

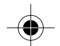
## Адекватность и корректировка альтернативных моделей

Даже самые красивые модели сложных систем, к которым относятся и все биологические системы, отражают реальный процесс лишь частично. Поэтому мы должны честно оценить пределы их допустимости в отношении прототипа, осуществить проверку степени соответствия и адекватности [1, 3, 6, 25, 35]. Рассмотрим это в приложении к биомоделям первого и второго порядков.

**NB!** Если в процессе проверки модели величина ошибки *превышает* некоторый допустимый предел, то это свидетельствует о том, что в модели *не учтены* важные взаимосвязи и факторы и, следовательно, ее нельзя считать адекватной изучаемому объекту в требуемой степени.

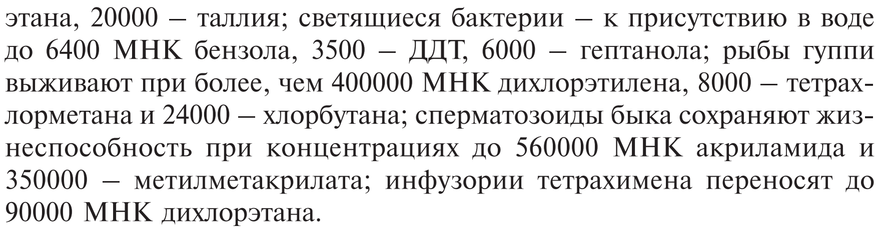
Потребуются корректировки, дополнительные исследования, выбор новой математической модели, изменения ее переменных коэффициентов – и этот процесс может повторяться вновь и вновь, до достижения какого-то приближения к параметрам оригинала [1, 3, 5, 12].

Основной аргумент, используемый при обосновании возможности экстраполяции данных биотестирования на человека, – это высокая чувствительность биотест-объектов к токсичным веществам [10, 14, 30, 32]. Однако результаты определения различий параметров токсичности веществ для моделей 1-го и 2-го порядков заставляют усомниться в истинности утверждения о неизменно высокой чувствительности биотестирования. Если сопоставить эффективные концентрации $EC_{50}$, или летальные концентрации $LC_{50}$ для биотест-объектов с *максимально недействующими концентрациями* (МНК) или ПДК веществ по токсикологическому признаку вредности для человека, а затем определить персентили полученных различий чувствительности биотест-объектов и человека к веществам, то оказывается, что 50-я персентиль для светящихся бактерий равна 1609 (то есть на половину тестируемых веществ они начинают реагировать лишь с концентраций, в 1609 раз превышающих ПДК), для рыб гуппи – 337, для инфузорий тетрахимена – 275, для спермы быка – 4516 и лишь для дафний относительно меньше – 44, в то время как 95-я персентиль составляет от 13500 для дафний до 467660 для спермы быка [3, 6].



Это свидетельствует о низкой чувствительности перечисленных альтернативных моделей к веществам по сравнению с человеком. Проблема усугубляется еще и тем, что модели 2-го порядка часто не реагируют именно на чрезвычайно токсичные и кумулятивные для человека вещества в высоких концентрациях. Так, дафнии не чувствительны к концентрациям до 130000 МНК дихлорэтилена, 13500 – дихлор-







этана, 20000 – таллия; светящиеся бактерии – к присутствию в воде до 6400 МНК бензола, 3500 – ДДТ, 6000 – гептанола; рыбы гуппи выживают при более, чем 400000 МНК дихлорэтилена, 8000 – тетрахлорметана и 24000 – хлорбутана; сперматозоиды быка сохраняют жизнеспособность при концентрациях до 560000 МНК акриламида и 350000 – метилметакрилата; инфузории тетрахимена переносят до 90000 МНК дихлорэтана.

Не лучшие результаты дает и тестирование токсичности на клеточных культурах и водорослях: например, для культуры клеток *HeLa* безопасны до 1000 МНК кадмия, водорослей сценедесмус – до 1700 МНК бора. Правильнее было бы сопоставлять *эффективные концентрации* для тест-объектов не с МНК, а с *пороговыми концентрациями* (ПК) хронического опыта, хотя величины МНК более доступны. Следует учитывать, однако, что они отличаются от пороговых иногда на порядок [3, 6, 30, 36].




Различия в уровнях реагирования моделей 1-го порядка – лабораторных животных и альтернативных им моделей – биотест-объектов к индивидуальным веществам не позволяют получить адекватные результаты по оценке комбинированного действия суммы этих веществ методами биотестирования. Суммарный эффект ксенобиотиков при альтернативном моделировании будет определяться наиболее токсичными для тест-организмов веществами, в то время как для лабораторных животных и человека этот эффект будет обусловлен совершенно другим набором веществ из этой суммы. Результаты оценки комбинированного действия вещества или смеси веществ на моделях 2-го порядка могли быть применимы к человеку в одном мало реальном случае – при четком параллелизме в чувствительности моделей 1-го и 2-го порядка, то есть при одинаковых коэффициентах различия моделей ко всем действующим веществам в изучаемой смеси [20, 29, 31]. Информативность биотестирования стремятся повысить, определяя токсичность одновременно на нескольких *тест-организмах*.

**NB!** Принимая во внимание весьма низкую (по сравнению с человеком) чувствительность почти всех биотест-объектов к подавляющему большинству веществ в экспресс-экспериментах, можно с уверенностью сказать, что использование «батареи» биотестов *не решает проблему надежности* альтернативного моделирования действия химических веществ и лекарств для человека.

Мы далеко не абсолютизируем роль лабораторных животных в биомоделировании функций человека. Модели любого порядка имеют право на жизнь, при условии учета их *места* и *времени*. Однако мы

не можем согласиться с весьма спорными утверждениями о том, что альтернативные модели решают абсолютно все проблемы биомоделирования в отношении человека.

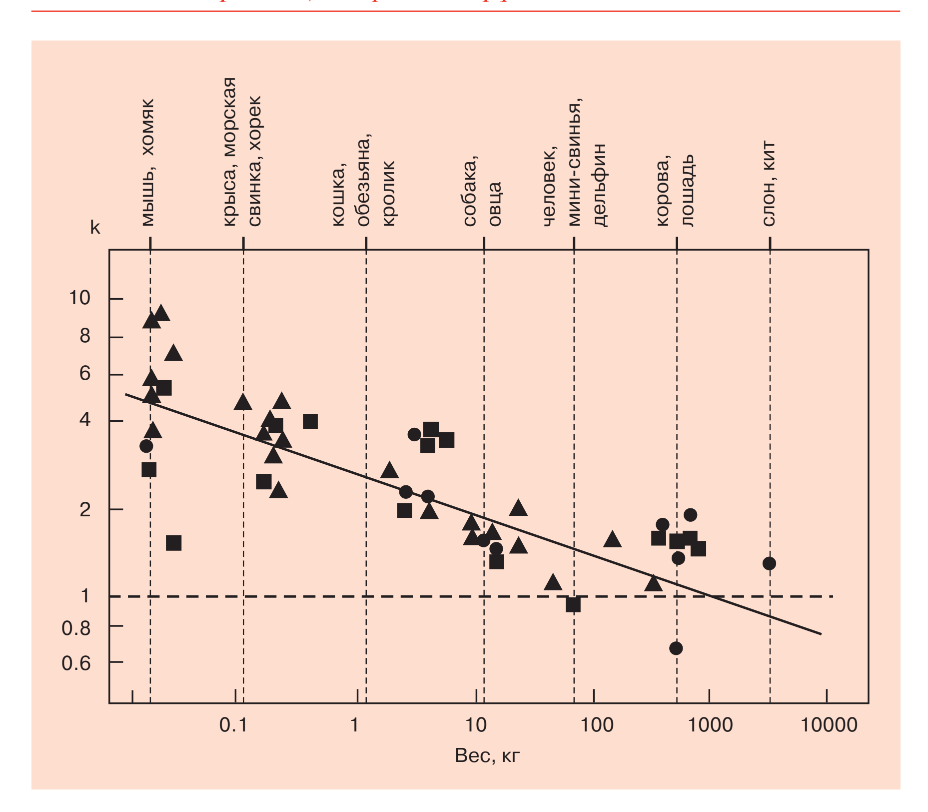
Так, одно из направлений альтернативного моделирования связано с оценкой суммарной мутагенной активности в бактериальном тесте Эймса [11, 28, 30, 31]. Зачастую значимость теста абсолютизируется, и отрицательный результат тестирования непосредственно экстраполируется на человека: вещества, не мутагенные в тесте Эймса, считаются не генотоксичными и не канцерогенными для человека. Однако, ряд веществ, для которых тест Эймса отрицателен, канцерогенны для лабораторных животных и потенциально для человека, например: акриламид, атразин, ДДТ, 2,4-Д, линдан, 2,4,6-трихлорфенол, 1,4-дихлорбензол, бериллий, нитрилотриуксусная кислота (группы 2Б и 2В по классификации МАИР). Для мышьяка и бензола, канцерогенность которых доказана для человека (группа 1 по классификации МАИР), реакция теста Эймса также отрицательная [3, 6, 29].

Неадекватность реакций теста Эймса на канцерогенные для человека вещества приобретает особое значение при его использовании для оценки опасности галоформных соединений, образующихся при хлорировании питьевой воды, в частности, таких, как тетрахлорметан (четыреххлористый углерод), дихлорметан, тетрахлорэтилен (группы 2Б и 2В по классификации МАИР), для которых тест Эймса отрицателен. Даже наиболее характерный представитель этих соединений — хлороформ (группа 2Б по классификации МАИР) — при изучении на генотоксичность давал как положительные, так и отрицательные результаты. Очевидно, во избежание ошибок при оценке генотоксичности и канцерогенности в тесте Эймса, последствия которых для населения могут быть весьма тяжелыми, так как сопряжены с ростом онкологической заболеваемости, необходимо честно говорить о *суммарной мутагенной активности* канцерогенных веществ, не выявляемых с помощью этого метода.



**NB!** Для основной массы веществ и лекарств прямая экстраполяция данных с биотестов на человека невозможна или опасна.

В случаях использования альтернативных моделей необходимо приводить стандартные уровни реагирования *тест-объектов* на индивидуальные вещества для того, чтобы исследователи могли ориентироваться в допустимости прямой экстраполяции на человека полученных при биотестировании результатов. Это тем более важно, что даже у лабораторных животных-биомоделей, например, имеются большие различия в относительном потреблении воды (рис. 8.4), а значит и делюции лекарственных препаратов и ксенобиотиков.



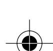





Рис. 8.4. Относительные показатели потребления воды млекопитающими в переводе на килограмм массы тела по сравнению с человеком, показатели которого условно взяты за единицу: ● – печень, ▲ – почки, ■ – надпочечники

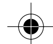
## Базовый план фармакокинетики и подход Дедрика

В контексте этого обсуждения *базовый план* для фармакокинетики относится *к логической простоте* характеристик кинетических событий. Как часть этого базового плана, более мелкие млекопитающие имеют относительно большие размеры органов, элиминирующих препараты (печень, почки), чем у больших млекопитающих [8, 13, 22, 24]. А вследствие того, что скорость перфузии этих органов кровью грубо пропорциональна их размерам [7, 8], более мелкие животные, за счет одной лишь анатомии и физиологии, имеют больше возможностей избавляться от молекул препарата. Никто в фармакокинетике, по-видимому, не оценивал тонкостей, связанных с размерами, больше, чем Дедрик [18]. В своем убедительном анализе авторы [11, 13, 20] приводят основные принципы межвидовых вариаций в фармакокинетике, а именно: *не-*

*большие млекопитающие* могут рассматриваться как истинные физиологические *модели больших животных* в инженерном смысле этого термина. С этой целью авторы взяли плазменные уровни метотрексата (*Мтк*) у пяти видов млекопитающих (мышь, крыса, обезьяна, собака, человек), которые различались в 17000 раз и нормировали и масштабировали их так, чтобы они приближались к единственной кривой. *Мтк* элиминируется преимущественно почечной экскрецией, а процесс нормализации или масштабирования представляется следующим образом. На обычном графике логарифм уровня препарата в плазме изображается как функция хронологического времени. Для правильного масштабирования этого графика необходимо сделать две вещи.

*Во-первых*, требуют внимания различия уровней в плазме, обусловленные различиями в дозах в *мг/кг*. Это легко устраняется делением уровня в плазме на дозу в *мг/кг*.

*Во-вторых*, различия в клиренсах (*мл/мин* на *кг* веса тела) потребовали разработки приемов определенного типа, чтобы согласовать хронологическое время с фармакокинетическим. Вследствие того, что более мелкие виды имеют большие величины, хронологическое время у этих видов ускорялось бы (*сокращение времени*) по отношению к более крупным видам животных.




Авторы проводили нормализацию клиренсов, деля время на оси $X$ на вес тела $B$ в степени 0,25. Тогда как первая методология установления дозы кажется довольно *логичной*, то эта, последняя, может представляться на первый взгляд *абсурдной* – и в этом заключается *камень преткновения*. То, что исследователи понимали и совершенно правильно использовали, заключается в осознании, что любой процесс, который включает хронологическое время как измерение, зависит от размеров [28]. Все, что они сделали, заключалось в устранении зависимости от размеров, то есть они *масштабировали* (!) хронологическое время в отношении фармакокинетического времени.

Для мыши массой 0,022 кг (быстрого элиминатора метотрексата *Мтк*) $B = 2,89$. Взяв отношение 0,385/2,89, мы приходим к соотношению 0,13 к 1. Поэтому *1 мин* человеческого хронологического времени эквивалентна *0,13 мин* хронологического времени мыши. Если перевести это в более точные фармакокинетические термины, то мышь будет очищать некий объем препарата на *1 кг* веса тела за *0,13 мин*, тогда как человек за *1 мин*.

Подыскивая физиологическую основу степенного преобразования веса тела, Дедрик с соавторами использовал эмпирическую связь из работы Adolph [9]:

$$Cl_{cr} = 4,2 \times B^{0,69} \tag{8.3}$$

$$Cl_{cr}/B = 4{,}2 \times B^{-0{,}31}, \qquad (8.4)$$

где $Cl_{cr}$ – клиренс креатинина (*мл/ч*), а $B$ – вес тела (*г*). Поэтому у различных видов млекопитающих клиренс креатинина, выраженный в виде отношения к весу тела, изменяется пропорционально весу тела в отрицательной степени 0,31. Поскольку *Мтк* элиминируется главным образом почками, вполне логично, что межвидовые вариации клиренса *Мтк* коррелируют с межвидовым клиренсом креатинина, а значение 0,31 достаточно близко к 0,25.

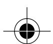
Признавая основной вклад Дедрика, рассмотрим несколько дополнительных соотношений. Для этого используем первичные данные о *Мтк* из работы [10, 28], а значения плазматического клиренса (*Cl*) будем вычислять на основании дозы и площади под кривой. Отметим, что *Cl* (*мл/мин*) изменяется в зависимости от *B* (*кг*) в степени 0,69:

$$Cl_{Мтк} = 10{,}9 \times B^{0{,}69}. \qquad (8.5)$$

Уравнения (8.5) и (8.7) можно легко скомбинировать. Однако уравнение (8.5) сначала необходимо переписать так, чтобы установить единицы:



$$Cl_{cr} = 8{,}2 \times B^{0{,}69}, \qquad (8.6)$$



где $Cl_{cr}$ – клиренс креатинина (*мл/мин*), а $B$ – вес тела (*кг*). Разделив уравнение (8.5) на уравнение (8.6), получим:

$$Cl_{Мтк} / Cl_{cr} = 1{,}33. \qquad (8.7)$$

Поэтому межвидовое отношение $Cl_{Мтк}$ и $Cl_{cr}$ является константой, независимой от вида и видовых размеров. В известном смысле все виды сходны, экскретируя *Мтк* из своих организмов со скоростями, коррелирующими с внутренними факторами, вносящими свой вклад в их индивидуальную экскрецию креатинина.

Клиренс (*Мтк*) также можно отнести к общему количеству нефронов. Поэтому в соответствии с Adolph [8, 9]:

$$N = 188\,000 \times B^{0{,}62}, \qquad (8.8)$$

где $N$ – общее число нефронов у видов млекопитающих, а $B$ – вес тела (*кг*). Разделив уравнение (8.7) на уравнение (8.10), получим:

$$Cl_{Мтк} / N = 5{,}8 \times 10^{-5} \cdot B^{0{,}07}, \qquad (8.9)$$

$$Cl_{Мтк} / N = 5{,}8 \times 10^{-5}. \qquad (8.10)$$

Показатель степени экспоненты 0,07 в уравнении (8.9) называется *экспонентой остаточной массы* или ЭОМ: чем ближе ЭОМ к 0, тем ближе $B^{ЭОМ}$ к 1. Уравнение (8.10) показывает, что для каждых 100 000

нефронов клиренс *Mтк* приблизительно равен 5,8 *мл/мин*. Эта связь подтверждает, что гломерулы у различных млекопитающих сходны анатомически и физиологически. Подтверждение этого довода получено исследователями, которые продемонстрировали, что средняя длина гломерулярного капилляра постоянна (733 мкм) и не зависит от размера млекопитающего [22, 27]. Кроме того, средняя скорость прохождения через капилляры гломерул также постоянна, так как определяется значением времени нахождения в гломерулярном капилляре (1,88 с). Другие процессы в почке также являются относительно инвариантными. Edwards [21] показал, что безотносительно к виду млекопитающего почечный кровоток составляет 25,9% от сердечного выброса. Аллометрический анализ, сходный с тем, который был использован для получения уравнения (8.10), был применен и здесь, и значение ЭОМ было равно 0,02.




Возвращаясь к данным о *Mтк,* следует добавить предостережение. У более мелких животных, например, у мышей и крыс, значительная часть неизмененного препарата появляется в фекалиях (экскреция с желчью после парентерального введения) [28]. Это количество составляет примерно 30% дозы у мышей и 50% у крыс. Может быть, как утверждал Дедрик [18], у *Mтк* фармакокинетическое время более тесно соотносится со средним *временем удержания* в сосудистой системе, чем с клиренсом креатинина.

Имея значительные межвидовые вариации клиренса, можно вернуться к вариациям объемов распределения ($V_b$), используя данные, приведенные в работе [8] зависимость $V_\beta$ от *B* для *Mтк*, получаем:

$$V_\beta = 0{,}859 \times B^{0{,}918}, \qquad (8.11)$$

где $V_\beta$ – объем распределения (*л*), а *B* – вес тела (*кг).*

С другой стороны, известно, что общее количество воды в организме (ОКВ) в *литрах* дается выражением:

$$OKB = 0{,}703 \times B^{0{,}963}. \qquad (8.12)$$

Комбинируя уравнения (8.11) и (8.12), имеем:

$$V_\beta / OKB = 1{,}22 \times B^{-0{,}045}, \qquad (8.13)$$

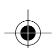
$$V_\beta / OKB = 1{,}22. \qquad (8.14)$$

Снова межвидовой фармакокинетический параметр становится относительно инвариантным, когда масштабируется по отношению к биологическому параметру внутри организма. Эти последние две зависимости параметра от веса тела являются специфическим примером аллометрии или гетерогонии.

Вследствие того, что *Cl* и $V_\beta$ для *Мтк* могут быть соотнесены с весом тела, используя простое аллометрическое уравнение (8.6), кажется интересным начать исследование моделирования природы связи между аллометрией и экстраполяцией в аспекте концепции Дедрика.

Из вышеизложенного следует, что важно с большой осторожностью подходить к оценке экстраполяции на человека по результатам альтернативного моделирования. Необходимо придерживаться тактики взвешенного и критического отношения к возможностям и ограничениям экстраполяции для всех без исключения методов биотестирования и альтернативного биомоделирования, принимая во внимание, что при оценке безопасности лекарств или любых иных ксенобиотиков применение таких моделей крайне ненадежно и во многих случаях далеко от их *изоморфизма*. Модель тем более адекватна, чем ближе ее изоморфность прототипу.

## Теоретические предпосылки биомасштабирования




Биологическое масштабирование трудно считать новой дисциплиной. Уже в 1637 г. Галилей [23] обсуждал связь между размерами скелета и массой организма. Но если говорить о физиологических и фармакокинетических проблемах, то работа Adolph [8, 9], вероятно, оказала наиболее мощное влияние на дальнейшее развитие этих областей исследования. В своей, сегодня уже классической статье, опубликованной в журнале «Science» в 1949 г., Adolph сделал следующее замечание, касающееся использования простого аллометрического уравнения, также именуемого гетерогоническим:

**NB!** «Следует сознавать, что нет никаких ограничений, определяемых чем-либо, кроме времени существования организма и того массива свойств, которые рассматриваются как следствие этих ограничений» [8, 9].

Размеры органов человека и животных, также как биохимические и физиологические процессы, являются масштабированными по отношению к весу тела, и вследствие того, что эти органы и процессы влияют на распределение препарата, мы можем с уверенностью ожидать наличия корреляции между фармакокинетическими процессами и нормальными повседневными эндогенными вариациями. С этой точки зрения, однако, связь межвидовых аспектов анатомии и физиологии с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики требует дальнейшей разработки.

Фактически концепция автора [8] предполагает выполнение следующих теоретических предпосылок, которые им названы теориями:

- ✓ *теория взаимозависимости*: ни одна компонента не регулируется независимо от всех других;
- ✓ *теория требований*: скорости оборота любой одной компоненты зависят от содержания и скоростей обмена других компонент;
- ✓ *теория сохранений*: скорости оборота обычно лежат вблизи минимума, совместимого с независимым продолжением функций;
- ✓ *теория масштабирования времени*: одна компонента или группы компонент имеют тенденцию среди многих видов к разгрузке (избавлению) в относительно сходные времена.

Автор этой книги наверняка согласился бы с этим и охотно поддержал бы эту концепцию и вытекающие из нее теории, если бы «времена», на которые ссылаются, являлись *физиологическими временами,* о чем мы говорим выше.




Поскольку как физиологические, так и фармакокинетические модели корректируются тем или иным способом с помощью аллометрии, представляется интересным исследовать, масштабируются ли эндогенные процессы (связанные со скоростями) тем же способом, что наблюдается для распределения препаратов. По словам Drabkin, «метаболическая машина изнашивается». В таком случае этот процесс может быть назван *токсичностью жизни* или *платой за жизнь* [20]. Это действительно является «токсичностью жизни», которая вызывает, например, уменьшение скорости распределения препаратов, обычно наблюдаемой у пожилых людей.

**NB!** Большинство доступных данных о скоростях физиологических и биохимических процессов при межвидовых вариациях представляют собой показатели, относящиеся либо к временам оборота, либо к терминальным периодам полувыведения в экспонентах.

Поэтому мы попытались выяснить масштабируются ли времена оборота и периоды полувыведения для эндогенных процессов способом, аналогичным тому, которым масштабируются на вес тела периоды полуэлиминации лекарственных препаратов.

## Активность метаболизма как цена видовых различий

Для эндогенных веществ в стационарном состоянии, время оборота в организме равно среднему времени удержания, то есть средней продолжительности жизни молекулы или частицы в организме. Для процессов первого порядка в стационарном состоянии время оборота $t^*$

дается следующим выражением:

$$t_p{}^* = (1{,}44 \times t_{1/2})\ (V_{SS}/V_{tp}) = 1{,}22, \qquad (8.15)$$

где $t_{1/2}$ – период полувыведения терминальной $t_p^*$-фазы, $V_{ss}$ – объем распределения в стационарном состоянии, $V_{tp}$ – объем распределения в течение терминальной *tp*-фазы.

В случае исследования метотрексата, вследствие того, что как $V_{tp}$ так и *Cl* могут быть выражены в терминах аллометрических уравнений, период $t_{1/2}$ может также быть выражен в виде:

$$t_{1/2\,Mтк} = (0{,}693) \times (1000)(0{,}859 \times B^{0{,}918})/(10{,}9 \times B^{0{,}69}), \qquad (8.16)$$

или

$$t_{1/2\,Mтк} = 54{,}6 \times B^{0{,}228}, \qquad (8.17)$$

где $B$ – вес тела (*кг*), а $t_{1/2\ Mтк}$ – период полувыведения *Мтк* (*мин*).

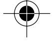



Таблица 8.5

**Аллометрические параметры, описывающие межвидовые вариации периодов полувыведения препаратов***

| Препарат | Число видов животных | Коэффициент корреляции | Аллометрический коэффициент | Аллометрическая экспонента |
|---|---|---|---|---|
| Метотрексат | 5 | 0,994 (p<0,01) | 54,6 | 0,228 |
| Циклофосфамид | 6 | 0,752 (p<0,01) | 36,6 | 0,236 |
| Антипирин | 10 | 0,503 (p<0,01) | 74,5 | 0,269 |
| Дигоксин | 5 | 0,941 (p<0,05) | 983 | 0,234 |
| Гексобарбитал | 5 | 0,912 (p<0,05) | 80,0 | 0,348 |
| Фенилбутазон | 7 | 0,335 (p<0,5) | 340 | 0,2613 |
| Анилин | 5 | 0,650 (p<0,3) | 62,2 | 0,176 |
| Диазепам | 4 | 0,989 (p<0,05) | 122 | 0,428 |
| | | | Среднее: | 0,222 |

* Примечания:
✓ Периоды полувыведения даны в минутах, вес тела — в килограммах.
✓ Взяты только те данные, которые соответствуют не менее чем 4 видам.
✓ Данные по человеку были исключены из анализа.



В табл. 8.5 суммированы данные по межвидовым вариациям периодов полувыведения антипирина, дигоксина, гексобарбитала, фенилбутазона, анилина и диазепама.

Эта группа представляет различные соединения с преимущественными путями элиминации, которыми являются почечная экскреция для метотрексата и дигоксина и метаболизм для других препаратов. Хотя все регрессии достигают удовлетворительной степени статистической значимости, существует вполне определенный тренд. Экспоненты аллометрических уравнений имеют тенденцию группироваться около величины 0,25, а не 0; 0,5; 0,75 или 1,0.

Это соответствует основному плану энергетических затрат у млекопитающих, а распределение препаратов является энергетическим процессом потребления. Таким образом, *вес тела* является системой отсчета для *ритмических явлений* [8, 26], а теория сохранения химической энергии требует, чтобы время оборота энергии было пропорционально $B^{0,25}$ [27]. Соответственно масштабирование остаточного потребления кислорода на вес тела (пропорционального основной скорости метаболического обмена) для пойкилотермных и гомойотермных животных приводит к идентичным аллометрическим показателям с экспонентой равной 0,75. Поэтому энергический метаболизм у пойкилотермных животных одинакового веса идентичен [8, 25, 29].




Во многих случаях мы оперируем не абсолютными параметрами, а относительными показателями массы органов и тканей в соотношении животное/человек (табл. 8.6)

Таблица 8.6

**Соотношения масс органов и тканей у животных и человека**

| Орган | Мышь | Крыса | Морская свинка | Кролик | Собака | Человек |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Мозг | 1,3 (0,7) | 0,6 (0,3) | 0,64 (0,3) | 0,35 (0,2) | 0,6 (0,6) | 2,0 (1,0) |
| Гипофиз | 0,004 (15,6) | 0,005 (19,4) | 0,005 (19,4) | 0,0016 (6,2) | 0,0006 (2,3) | 0,00026 (1,0) |
| Надпочечники | 0,009 (0,45) | 0,0099 (0,5) | 0,03 (1,5) | 0,023 (1,2) | 0,001 (0,1) | 0,02 (1,0) |
| Щитовидная железа | 0,2 (7,0) | 0,012 (0,4) | 0,16 (5,6) | 0,008 (0,3) | 0,02 (0,7) | 0,03 (1,0) |
| Поджелудочная железа | 0,6 (10,5) | 0,23 (4,0) | 0,38 (6,7) | 0,12 (2,1) | 0,24 (4,2) | 0,06 (1,0) |
| Селезенка | 0,7 (2,7) | 0,45 (1,8) | 0,65 (2,5) | 0,45 (1,8) | 0,4 (1,6) | 0,26 (1,0) |





Таблица 8.6 (*окончание*)

| Орган | Мышь | Крыса | Морская свинка | Кролик | Собака | Человек |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Печень | 4,5 (1,8) | 2,3 (0,9) | 4,1 (1,6) | 3,85 (1,5) | 2,7 (1,1) | 2,6 (1,0) |
| Почки | 0,7 (1,6) | 0,55 (1,2) | 1,1 (2,5) | 0,73 (1,6) | 0,7 (1,6) | 0,4 (1,0) |
| Кишечник | 3,7 (2,2) | 3,0 (1,8) | 2,8 (1,7) | 5,7 (3,3) | 3,5 (2,0) | 1,7 (1,0) |
| Сердце | 0,5 (1,1) | 0,5 (1,1) | 0,46 (1,0) | 0,25 (0,5) | 0,8 (1,7) | 0,47 (1,0) |
| Кровь | 6,5 (0,8) | 7 (0,9) | 7 (0,9) | 6,5 (0,8) | 7 (0,9) | 7,9 (1,0) |
| Легкие | 1,1 (0,8) | 1,25 (0,9) | 0,76 (0,5) | 0,55 (0,4) | 0,7 (0,5) | 1,43 (1,0) |
| Мышцы | 45 (1,1) | 45 (1,1) | 45 (1,1) | 50 (1,3) | 35 (0,9) | 40 (1,0) |
| Костный мозг | 4 (0,93) | 3 (0,7) | 4 (0,93) | 4 (0,93) | 3 (0,7) | 4,3 (1,0) |
| Скелет | 10 (0,7) | 10 (0,7) | 10 (0,7) | 10 (0,7) | 10 (0,7) | 14,3 (1,0) |

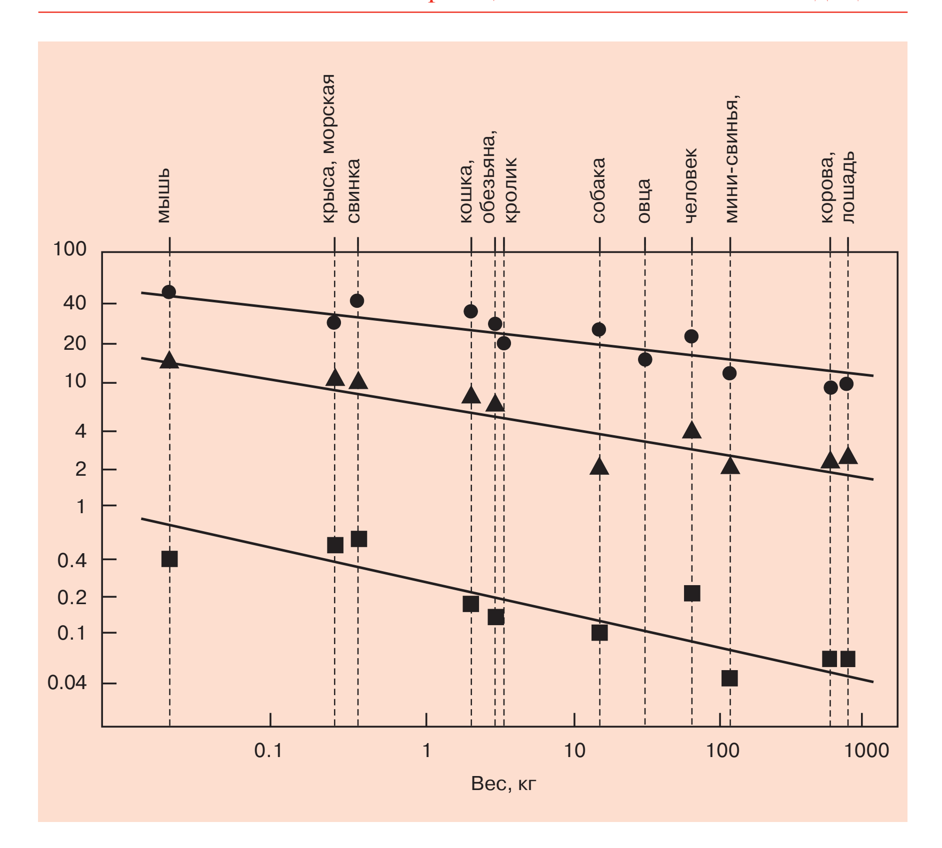


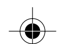

При экстраполяционных переносах и построении сравнительных фармакокинетических моделей необходимо иногда учитывать не только процентные, логарифмические или иные показатели массосоотношений органов и тканей животных и человека, но и метаболические особенности, а также индивидуальные и локальные энерготраты.

**NB!** Энергетические траты являются исключительно важными для понимания *межвидовых вариаций* в фармакокинетике вследствие того, что они тем или иными образом влияют на количество энергии, расходуемой на элиминацию ксенобиотиков и препаратов.

Это в свою очередь отражается количественными показателями фармакокинетики. В значительной степени это определяется параметрами относительного веса внутренних органов животных (рис. 8.5).

Анализируя скорости метаболизма и время энергического обмена у млекопитающих, Gunther утверждал, что *увеличение размеров тела*, в общем, связано с прогрессивным снижением *скорости метаболизма* на единицу массы тела, которое, в свою очередь, влияет на скорость обмена на клеточном уровне и потому может изменять *время протекания* биологических процессов [26].



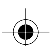


Рис. 8.5. Кривые регрессии некоторых внутренних органов млекопитающих. По оси ординат — относительный вес органов (в граммах) к массе тела (в килограммах): ● – печень, ▲ – почки, ■ – надпочечники

В этом отношении показано, что скорость метаболизма ($M$) организма пропорциональна весу тела в степени 0,75.

$$M = \alpha \times B^{0,75}, \qquad (8.18)$$

где α — константа в соответствующих единицах.

В симилометрически организованных пулах животных, то есть взятых пропорционально весу тела, *содержание энергии* или термодинамической потенциональной энергии *прямо пропорционально* массе организма или весу тела.

Поэтому время оборота (*ВО*), пропорционально $B^{0,25}$ [10, 12, 29]:

$$\textit{время оборота} = \frac{\text{химическая энергия, содержащаяся в организме}}{\text{метаболическая скорость}}$$

или

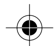
$$BO = (\alpha_1 \times B^{1,0})/(\alpha_2 \times B^{0,75}) = B^{0,25}, \qquad (8.19)$$

где $\alpha_1$ и $\alpha_2$ – константы.

Поскольку целое является просто суммой частей, то следует сказать, что в среднем индивидуальное время обмена для процессов потребления симилометрической энергии относится к весу сходным образом. Это продемонстрировано в табл. 8.7, где можно наблюдать, что аллометрические выражения для времен оборота эндогенных процессов имеют показатели экспонент, группирующиеся около величины 0,25. Обращаясь к распределению препаратов в стационарном состоянии, когда удовлетворены описанные выше условия, видим, что значения времени оборота препаратов приблизительно пропорциональны периодам полувыведения соответствующих видов.

Таблица 8.7

**Аллометрические параметры, описывающие времена оборота или соответствующие оценки для эндогенных субстратов или процессов***




| Субстанция | Количество видов | Коэффициент корреляции | Аллометрический коэффициент | Аллометрическая экспонента |
|---|---|---|---|---|
| Сывороточный альбумин | 6 | 0,993 (p<0,01) | 5,68 | 0,296 |
| Общее содержание воды в организме | 8 | 0,940 (p<0,01) | 6,01 | 0,161 |
| Эритроциты | 11 | 0,778 (p<0,01) | 68,40 | 0,102 |
| Сердечное кровообращение | 11-12 | 0,824 (p<0,01) | 0,422 | 0,21 |
| | | | Среднее | 0,192 |

* Примечания:

✓ Параметр *B* в аллометрических уравнениях имеет размерность — килограммы.
✓ Время оборота – в днях, вес тела – в килограммах.
✓ Время оборота аппроксимировалось как 1,44 $t_{1/2}$.
✓ Общее содержание воды в организме делили на величину суточной скорости экскреции воды с мочой, чтобы получить оценку времени оборота.
✓ Среднее время прохождения крови по сосудистой системе оценивается из двух аллометрических уравнений, объем крови как функция веса тела, деленная на сердечный выброс (как функцию веса тела). Время оборота (или время прохождения) — в минутах.

Другими словами, межвидовые вариации параметров распределения препаратов у млекопитающих в значительной степени регулируются теми же факторами, которые регулируют другие процессы в организме, например, энергетические траты. Такая связь даже более очевидна, когда мы считаем, что вся живая материя фактически является системой для захвата, преобразования и высвобождения энергии [19, 27]. И, как обсуждалось выше, энергетические траты у млекопитающих просто являются функцией размеров тела, с временем оборота пропорциональным $B$ в степени 0,25.

## О связи хронологического и биологического времени




При абстрактно-логическом анализе хронологические и биологические времена любых живых объектов протекают как бы независимо. Например, если середина жизни для человека составляет примерно 40 лет, то для мыши – 1-1,5 года. Это биологическое время. Тогда как хронологическое время в эксперименте на животном или исследовании на человеке мы принимаем как абсолютное. Многие исследователи делали попытки устранить эти несоответствия. Так, Gunther дает следующую формулировку [26]: «...на всех уровнях биологической организации мы можем наблюдать, что онтогенетическое и филогенетическое увеличение размеров непосредственно связано с возрастанием продолжительности всех периодических явлений, общая особенность которых может быть сформулирована с помощью степенной функции для биологического времени: $Tb = a \cdot W^{0,27}$».

**NB!** Практически, *хронологическое время нормируется на биологическое* делением на $B$ в степени 0,25, и в этом, возможно, содержится основа преобразования времен, первоначально использованных в фармакокинетических моделях [29].

Процессы фармакокинетической элиминации зависят главным образом от размеров и функции печени и почек. Такие органы, как печень и почки, отвечая метаболическим потребностям, увеличивают свои относительные размеры так, что аллометрический показатель экспоненты равен примерно 0,85 [24, 25]. Это может объяснить, почему некоторые фармакокинетические параметры элиминации в аллометрическом уравнении ближе к 0,85, чем к 0,75. Например, Boxenbaum показал, что внутренний клиренс (несвязанного препарата) для антипирина у 10 видов млекопитающих был функцией веса тела в степени 0,885 (см. ниже) [12, 13]. В этом случае фармакокинетическое время масштабируется на $B$ в степени 0,115.

В своей книге «Математический подход к физиологическим проблемам» Riggs отмечал преобладание экспоненционального роста и задержки и подавляющего превосходства логарифмически нормальных распределений в природе. Последовательно, вслед за более общим подходом, Riggs [33] рекомендовал принять логарифмический взгляд на скорости биологических процессов.

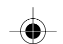
Польза аллометрии в фармакокинетике уже была хорошо описана. Так, например, Boxenbaum [12, 13] продемонстрировал, что у 10 видов млекопитающих (исключая человека) внутренний клиренс несвязанного препарата антипирина соотносится с весом тела следующим образом:

$$Cl_{\text{uint}} = 0{,}00816 \times B^{0{,}885}\ , \qquad (8.20)$$

где $B$ – вес тела (*кг*), $Cl_{\text{uint}}$ – внутренний клиренс несвязанного препарата (*л/мин*).

Было также продемонстрировано, что печеночный кровоток $Q_H$ (*л/мин*) также связан с весом тела (*кг*):

$$Q_H = 0{,}0554 \times B^{0{,}894}\ . \qquad (8.21)$$

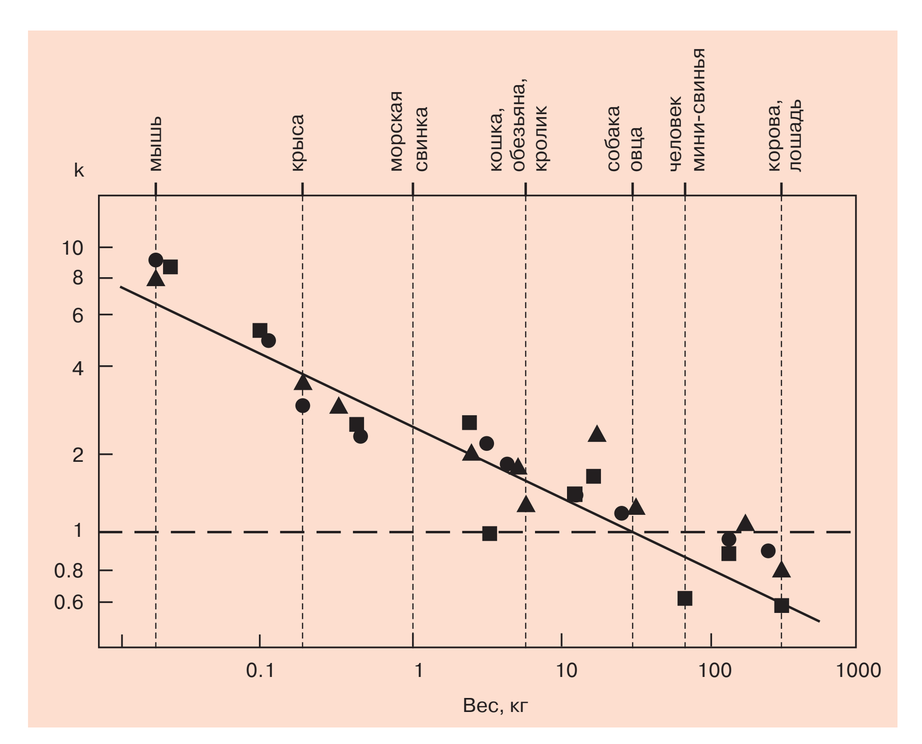



Когда речь идет о скорости, клиренсе и кинетике жизни, существует еще один *способ рационализировать фактор масштабирования B* в степени 0,25. Дедрик с соавторами отмечали, что ткани более мелких животных получают больший кровоток на единицу объема тканей, чем более крупные животные [18]. Среднее время нахождения (хронологическое) крови в сосудистой системе (*объем крови/сердечный выброс*) масштабируется на вес тела в степени 0,21 (см. табл. 8.7). Поэтому более мелкие животные могут инактивировать препараты более быстро, чем более крупные животные, благодаря более высокому кровотоку в некоторых или всех элиминирующих органах.

## О жизненной емкости организма

Как обсуждалось выше, аллометрическое уравнение, по-видимому, имеет большую пользу при анализе межвидовых фармакокинетических данных. Однако не было проведено тщательного рассмотрения при выборе параметров, коррелирующих с весом тела. Как только что было показано, периоды полувыведения могут коррелировать как следствие математического «упрощения». Величины клиренсов могут коррелировать, по крайней мере, по двум причинам. У тех препаратов, которые метаболизируются только в печени и имеют высокое экстракционное отношение, клиренсы достигают по величине значений

скорости печеночного кровотока. Эти аллометрические зависимости могут быть не более чем вторичными корреляциями, возникающими вследствие первичной аллометрической связи между печеночным или легочным кровотоком и весом тела. Они также зависят от показателей дыхательного объема (рис. 8.6).

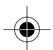
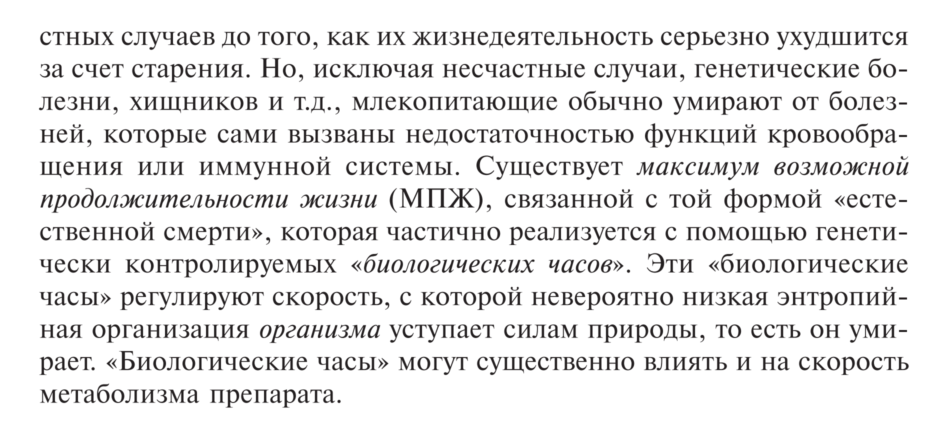


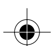
Рис. 8.6. Сравнительные показатели дыхательного объема млекопитающих и человека (дыхательный объем человека принят за единицу) (*см*$^3$ *кг/мин*). По оси ординат — коэффициент экстраполяции в отношении человека (● – печень, ▲ – почки, ■ – надпочечники)

Продолжительность жизни видов контролируется генетически определенной скоростью старения и является основным биологическим свойством организма [14, 15]. Другими словами, каждый вид имеет *характерную продолжительность жизни*, что коррелирует с такими специфическими функциями видов, как длительность беременности, продолжительность полового созревания, частота сердечных сокращений и скорость метаболизма [19]. Большинство диких животных никогда не достигают своей полной продолжительности жизни, поскольку их убивают хищники или же они гибнут от несча-


стных случаев до того, как их жизнедеятельность серьезно ухудшится за счет старения. Но, исключая несчастные случаи, генетические болезни, хищников и т.д., млекопитающие обычно умирают от болезней, которые сами вызваны недостаточностью функций кровообращения или иммунной системы. Существует *максимум возможной продолжительности жизни* (МПЖ), связанной с той формой «естественной смерти», которая частично реализуется с помощью генетически контролируемых «*биологических часов*». Эти «биологические часы» регулируют скорость, с которой невероятно низкая энтропийная организация *организма* уступает силам природы, то есть он умирает. «Биологические часы» могут существенно влиять и на скорость метаболизма препарата.

## Калории, скорость и продолжительность жизни

*Максимальное потребление калорий* (МПК) за период возможной продолжительности жизни можно определить как произведение МПЖ на специфическую скорость метаболизма (ССМ) [17]. Считается, что МПК представляет общую «жизненную емкость» организма, а скорость, с которой она растрачивается, является величиной, обратной МПЖ.




**NB!** Другими словами, *скорость жизни* (скорость энергетических трат) *влияет на ее продолжительность*. Следовательно, быстро живущая крыса не может прожить столько же, сколько медлительный гиппопотам.

Из предшествующего обсуждения ясно, что в терминах повышения продолжительности жизни организм экономит на метаболической активности, включая метаболизм и экскрецию ксенобиотиков. Процесс этой экономии таков, что количества ферментов, включая ферменты метаболизма лекарственных препаратов, обычно существуют на уровнях, примерно в 2 раза превышающих минимум, требуемый организму [27]. Это обеспечивает генетически удовлетворительный «*фактор надежности*». Можно возразить, что количество энергии, расходуемое на распределение препаратов, пренебрежительно мало, и что препараты могут даже не присутствовать в организме.

Однако в данном случае достаточно сказать о распределении препарата как простой «модели» для распределения биологически активных веществ, а повсеместное их присутствие в природе таково, что организмы млекопитающих почти непрерывно детоксицируют ксенобиотики со значительными метаболическими затратами. Как единичный пример, анализ метаболизма кофе и шоколада показал на-

личие более чем 700 соединений, с которыми взаимодействуют отдельные ферменты. Вот цена, которую мы платим, чтобы насладиться чашечкой кофе мокко. Следовательно, ксенобиотики из этих двух продуктов питания сами по себе могут быть моделью для качественного изучения механизма лекарственного метаболизма. Даже такой, казалось бы, безвредный напиток, как натуральной апельсиновый сок, содержит, по крайней мере, 217 ксенобиотиков в летучей фракции. Эти ксенобиотики включают кислоты, спирты, альдегиды, эфиры, углеводы, кетоны и т.д. [29].

**NB!** Во всех случаях мы сталкиваемся с *изнашиваемостью* метаболических систем, а также с тем, что мы называем *отравлением* рецепторных структур. Говоря более образно, это явление действительно может быть отнесено к понятию *токсичности жизни*.

Из предшествующего обсуждения следует, что скорость некоторых процессов потребления энергии может быть обратно пропорциональна МПЖ (продолжительности жизни). И тому есть примеры. Показано [12], что параметр, который лучше всего определяет способность организма отражать химическое вторжение ксенобиотиков (или препаратов) – это внутренний клиренс $Cl_{uint}$ не связанного с белками препарата. В этом отношении метаболизм растворимых в липидах веществ, выведение которых осуществляется печенью в режимах, не достигающих насыщения, могут обычно описываться моделями с хорошим перемешиванием.




Boxenbaum [13] успешно использовал параметр $Cl_{uint}$ при анализе межвидовых вариаций в фармакокинетике. У 10 видов млекопитающих, но не у человека, этот параметр был пропорционален весу печени. Однако, для печени человека эта величина составила 1/7 предсказанной им величины.

В то же время межвидовой метаболизм липофильных препаратов имеет тенденцию распадаться на две категории. В первой категории, для которой прототипом является антипирин, другие млекопитающие склонны иметь величины $Cl$ на единицу веса печени примерно в 5-20 раз выше, чем у человека.

Вследствие того, что человек обычно является уникальным как в отношении наличия низких величин $Cl_{uint}$, так и повышенной продолжительности жизни, представляется интересным определить, нет ли некоторых корреляций, способных возникать из аномалий. Существует достаточное основание для таких корреляций. Продолжительность жизни коррелирует с анатомическими и связанными со временем развития организма специфическими метаболическими процессами, такими, как температура тела, вес тела, размеры мозга, продолжитель-

ность беременности, частота сердечных сокращений, скорость базального метаболизма, уровень психического развития, скорость постнатального развития, возраст полового созревания.

Как первый шаг в установлении любых таких взаимосвязей, необходимо получение оценок МПЖ. В этом контексте МПЖ определяется как максимальная документированная продолжительность жизни вида, исключая человека, то есть подавляющее большинство данных о МПЖ получается на лабораторных животных.

Используя методы множественной регрессии, Sacher [34] вывел следующее уравнение:

$$\text{МПЖ} = 10{,}839 \times (B_W)^{0{,}28} \times B^{0{,}225}, \qquad (8.22)$$

где *МПЖ* – максимально возможная продолжительность жизни в годах, $B_W$ – вес мозга (*г*); *B* – вес тела (*г*).

Таблица 8.8 обобщает данные, на основе которых были получены оценки максимально возможной продолжительности жизни. Первоначально анализу был подвергнут самый типичный препарат – антипирин. Затем подобные данные были получены для фенитоина и клоназепама, а далее – для десятков других лекарств.

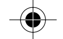


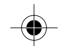

Таблица 8.8

**Соотношения веса мозга и тела с максимально возможной продолжительностью жизни (МПЖ)**

| Животные и человек | Вес взрослого организма, г | Вес взрослого мозга, г | Вес мозга (% от веса тела) | Вычисления МПЖ (в годах) |
|---|---|---|---|---|
| Мышь | 23 | 0,334 | 1,45 | 2,67 |
| Крыса | 250 | 1,88 | 0,751 | 4,68 |
| Морская свинка | 270 | 3,42 | 1,27 | 6,72 |
| Кролик | 2550 | 9,97 | 1,391 | 8,01 |
| Собака | 14200 | 75,4 | 0,531 | 19,7 |
| Свинья | 77200 | 58,2 | 0,072 | 11.,4 |
| Овца | 57600 | 110 | 0,191 | 18,3 |
| Коза | 31300 | 130 | 0,416 | 23,3 |
| Крупный рогатый скот | 31000 | 252 | 0,081 | 21,2 |
| Макака-резус | 4700 | 62 | 1,32 | 22,3 |
| Человек | 70000 | 1530 | 2,19 | 93,4 |

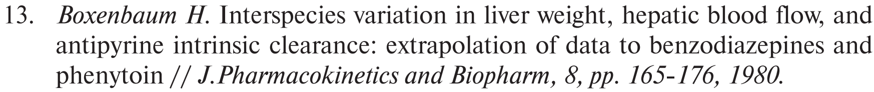
Интересно, что регрессионные уравнения могут быть преобразованы таким образом, что время (хронологическая МПЖ) становится тем, что Frank называет «зависимым процессом», то есть физиологическое время становится *зависимой переменной* [22].

Таким образом, *скорость метаболизма* любого препарата или ксенобиотика сама по себе имеет заметное влияние на МПЖ, но скорее то, что скорость метаболизма ксенобиотика или препарата, а в частности и его фармакокинетика, являются показателями более общего *основного биологического плана жизнедеятельности* организма млекопитающих в общем и человека — в частности.



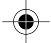

## Литература


1. *Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. и др.* Создание экспериментальных моделей и изучение на их основе регенераторных возможностей стволовых клеток // *Бюлл. эксп. биол. и мед., приложение 1, с. 5-13, 2007.*
2. *Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., Насонова Т.А., Есауленко И.Э., Попов В.И.* Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиологии. — *М.-Воронеж: ИСТОКИ, 232 с., 2004.*
3. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. — *М.: Межакадемическое изд-во ВПК, 2004.*
4. *Каркищенко Н.Н.* О возможности экстраполяции преклинических психофармакологических исследований на человека // *V симпозиум по клинич. фармакологии с международным участием, Венгрия, 93, 1980.*
5. *Каркищенко Н.Н.* Экстраполяция экспериментальных данных на методику испытания лекарственных средств в клинике // *Фармакология и токсикология, № 3, с. 22, 1982.*
6. *Красовский Г.Н.* Прикладные аспекты использования аллометрии в экологии человека // *Вестник РАМН, № 7, с. 39-42, 2000.*
7. *Abelstaedt D.L.* Isomorphous in der Biologie // *Regelungstechnik, Munchen, 2, Jahrg. 2007.*
8. *Adolph E.F.* Physiological Relations. *The Jaques Cattell Press, Lancaster, 1943.*
9. *Adolph E.F.* Quantitative relations in the physiological constitutions of mammals. // *Science, 109, pp. 579-585, 1943.*
10. *Balcarcel R.R., Clark L.M.* Metabolic screening of mammalian cell // *Biotechnol. Progr .,19, pp. 98-108, 2005.*
11. *Bearer C.F., Jacobson J.L., Jacobson S.W. et al.* Validation of a new biomarker. // *J. of Pediatrics, 143, 463-469, 2003.*
12. *Boxenbaum H.* Interspecies scaling, allometry, physiological time and the ground plan of pharmacokinetics // *J.Pharmacokinetics and Biopharm., vol. 10, 2, pp. 201-227, 1982.*





13. *Boxenbaum H.* Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow, and antipyrine intrinsic clearance: extrapolation of data to benzodiazepines and phenytoin // *J.Pharmacokinetics and Biopharm, 8, pp. 165-176, 1980.*
14. *Bradbury S.P., Russom C.L., Ankley G.T. et al.* Overview of data and conceptual approaches for derivation of quantitative structure-activity relationships for ecotoxicological effects of organic chemicals // *Env. Toxicol. and Chemistry, 22, pp. 1789-1798, 2003.*
15. *Brody S.* Bioenergetics and growth. *Hafner, New York, 592 pp., 1964.*
16. *Brody S.* Relativity of physiologic time and physiologic weight // *Growth 1, pp. 60-67, 1937.*
17. *Cutler R.G.* Evolution of human longevity: a critical overview // *Mech. Ageing, Dec. 9, pp. 337-354, 1979.*
18. *Dedrick R.L., Bischoff K.B., Zaharko D.Z.* Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate (NSC-740) // *Cancer Chemother. Rep: Part 154, pp. 95-101, 1970.*
19. *Donckla W.D.* A time to die // *Life Sci., 16, pp. 31-44, 1975.*
20. *Drabkin D.L.* Imperfection: biochemical phobias and metabolic ambivalence // *Persp. Biol. Med., 2, pp. 473-517, 1959.*
21. *Edwards N.A.* Scaling of renal function in mammals // *Comp. Biochem. Physiol., 52A, pp. 63-66, 1975.*
22. *Frank L.K.* Structure, function and growth // *Phil. Sci., 2, pp. 210-235, 1935.*

23. *Galilei G.* Dialogues concerning two new sciences, 1637 / *Translated by H. Crew and A. De Salvio. Macmillan, New York, 1914.*
24. *Gould S.J.* Allometry and size in ontogeny and phytogeny // *Biol., Rev. 41, pp. 587-640, 1966.*
25. *Green J.D.S.J.* One standard lifespan // *New Scientist, 81, pp. 388-389, 1979.*
26. *Gunther B.* Physiological time and its evolution. *In A. Locker (ed.) Biogenesis Evolution Homeostasis. Springer-Verlag, Heidelberg, pp. 127-133, 1973.*
27. *Haldane J.B.S.* The theory of the evolution of dominance // *Genet., 37, pp. 365-374, 1939.*
28. *Henderson E.S., Adamson R.H., Denham C. et al.* The metabolic fate of tritiated methotrexate. 1. Absorption, excretion and distribution in mice, rats, dogs and monkeys // *Cancer Res., 25, pp. 1008-1017, 1965.*
29. *Karkischenko N.N., Khoronko V.V.* An introduction to the biomedicine and pharmacomodeling // *Clin. Pharm. Therap., 2, pp. 757-762, 2006.*
30. *Papini S., Cecchetti D., Campani D. et al.* Isolation and clonal analysis of human epidermal keratinocyte stem cells in long-term culture // *Stem Cells, 21, pp. 481-494, 2003.*
31. *Patlewicz G., Rodford R., Walker J.D.* Quantitative structure-activity relationships for predicting mutagenicity and carcinogenicity // *Env. Toxicol. and Chemistry, 22, pp. 1885-1893, 2003.*
32. *Quilichini P.P., Diabira D., Chiron C. et al.* Effects of antiepileptic drugs on refractory seizures in the intact immature corticohippocampal formation *in vitro* // *Epilepsia, 44, pp. 1365-1374, 2003.*

33. *Riggs D.S.* Mathematical approach to physiological problems. *Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 295-296, 1963.*
34. *Sacher G.A.* Relationship of lifespan to brain weight and body weight in mammals *// Ciba Found. Colioq. Aging, 5, pp. 115-133, 1959.*
35. *Vandenberg S.W.* Multiparametric bioscales for measurements *// Biosensors and Bioelectr., pp. 49-61, 2007.*
36. *Zemanek H.F.* Biological time *//J. Vod.Physiol., 31, p. 485, 2006.*



